

SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Assay (Panther Fusion™ System)

Voor *in-vitro*diagnostiek.

Uitsluitend voor export uit de V.S.

INHOUD

Algemene informatie	2
Beoogd gebruik	2
Samenvatting en uitleg van de test	2
Uitgangspunten van de procedure	3
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	4
Eisen voor het bewaren en verwerken van reagentia	7
Afnemen en bewaren van specimen	8
Transport van specimen	9
Panther Fusion System	10
Reagentia en materialen geleverd voor Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay	10
Benodigde en apart geleverde materialen	11
Testprocedure voor het Panther Fusion System	12
Procedurele opmerkingen	13
Kwaliteitscontrole	14
Interpretatie van resultaten	14
Beperkingen	16
SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Assay Performance	17
Analytische gevoeligheid	17
Reactiviteit natte testen	18
Reactiviteit in-silico-analyse	20
Analytische specificiteit en microbiële interferentie	21
Competitieve interferentie	23
Interferentie	23
Nauwkeurigheid van de assay	25
Overdrachtsbesmetting	26
Gelijkwaardigheid van hulpmiddel voor monstername	26
Klinische prestaties	27
Literatuurverwijzing	29
Contactgegevens	30

Algemene informatie

Beoogd gebruik

De Panther Fusion™ SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay is een volledig geautomatiseerde multiplex real-time RT-PCR-test bedoeld voor de kwalitatieve detectie en differentiatie van RNA van SARS-CoV-2-virus, influenza A-virus (Flu A), influenza B-virus (Flu B) en respiratoir syncytieel virus (RSV) geïsoleerd en gezuiverd uit nasofaryngeale (NP) uitstrijkjes, verkregen van personen die tekenen en symptomen van een luchtweginfectie vertonen. Klinische tekenen en symptomen van luchtweginfectie als gevolg van SARS-CoV-2, influenza en RSV kunnen op elkaar lijken. Deze assay is bedoeld als hulpmiddel bij de differentiële diagnose van infecties met SARS-Cov-2, influenzavirus A, influenzavirus B en RSV bij mensen en is niet bedoeld voor detectie van infecties met het influenzavirus C.

Negatieve resultaten sluiten infecties met SARS-Cov-2, influenzavirus A, influenzavirus B of RSV niet uit en mogen niet worden gebruikt als basis voor beslissingen op het gebied van behandelingen of andere beheersmaatregelen. Deze assay is bedoeld voor gebruik op het Panther Fusion System.

Samenvatting en uitleg van de test

Virussen in de luchtwegen zijn verantwoordelijk voor een breed scala van acute luchtweginfecties waaronder de gewone verkoudheid, griep, RSV-infectie, COVID-19 en kroep en vormen in de Verenigde Staten de meestvoorkomende oorzaak van acute ziekte. Sommige symptomen van COVID-19, Flu en RSV zijn vergelijkbaar, waardoor een diagnose op basis van symptomen alleen vrijwel onmogelijk is.^{1,2}

Flu (griep) en RSV kunnen vooral ernstig zijn bij jonge kinderen en ouderen met een verzwakt immuunsysteem. Een accurate en tijdige diagnose van de oorzaak van luchtweginfecties biedt veel voordelen. Dit zijn onder meer een verbeterde behandeling van de patiënt door te zorgen voor een geschikte antivirale behandeling (bijv. oseltamivir voor influenza),³ verlaging van de totale zorgkosten, vermindering van het potentieel voor verdere ontwikkeling van antimicrobiële resistentie als gevolg van overmatig en onjuist gebruik van antibiotica,⁴ ter ondersteuning van personeel dat de infectie onder controle tracht te houden bij het treffen van passende maatregelen om nosocomiale verspreiding tot een minimum te beperken en het verstrekken van waardevolle informatie aan de volksgezondheidsinstanties over welke virussen in de samenleving circuleren.⁵

Influenza is een acute luchtwegaandoening die wordt veroorzaakt door infectie met het influenzavirus, voornamelijk de typen A en B.⁶ Influenza A-virussen worden verder onderverdeeld in subtypen op basis van de twee belangrijkste oppervlakte-eiwitantigenen: hemagglutinine (H) en neuraminidase (N).⁷ Influenza B-virussen zijn niet onderverdeeld in subtypen.⁷ Influenzavirussen ondergaan voortdurend genetische veranderingen, waaronder drift (willekeurige mutatie) en variatie (genomische herschikking), waardoor elk jaar nieuwe virusstammen worden gegenereerd die mensen kwetsbaar maken voor deze seizoensveranderingen. Epidemieën komen jaarlijks (meestal in de winter) voor en, hoewel beide typen A en B binnen de bevolking circuleren, is het type A meestal dominant. De overdracht van influenza vindt voornamelijk plaats via druppeltjes in de lucht (hoesten of niezen). Symptomen verschijnen gemiddeld 1 tot 2 dagen na blootstelling en omvatten koorts, koude rillingen, hoofdpijn, malaise, hoesten en neusverkoudheid.

Een van de complicaties als gevolg van influenza is longontsteking, die een verhoogde morbiditeit en mortaliteit veroorzaakt onder kinderen, ouderen en mensen met een verzwakt immuunsysteem. Influenza doet zich wereldwijd voor met een jaarlijkse omvang die geschat

wordt op 5%–10% onder volwassenen en 20%–30% onder kinderen. Ziekten kunnen leiden tot ziekenhuisopname en sterfte, vooral onder de groepen met een hoog risico (zeer jonge kinderen, ouderen of chronisch zieken). Wereldwijd resulteren deze jaarlijkse epidemieën naar schatting in ongeveer 3 tot 5 miljoen gevallen van ernstige ziekte en ongeveer 250.000 tot 500.000 sterftegevallen.⁸

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) is een belangrijke oorzaak van luchtweginfecties bij zuigelingen en kinderen. Er zijn twee typen RSV (A en B) op basis van variaties in antigenen en oppervlakte-eiwitten.

De meeste jaarlijkse epidemieën (meestal in de winter) bestaan uit een mix van type A- en B-virussen, maar tijdens een seizoen kan een bepaalde subgroep domineren. Een RSV-infectie kan onder alle leeftijden een ernstige aandoening aan de luchtwegen veroorzaken, maar komt vaker voor bij kinderen, ouderen en mensen met een verzwakt immuunsysteem. In de Verenigde Staten wordt per jaar een RSV-infectie in verband gebracht met 58.000 ziekenhuisopnamen en 2,1 miljoen poliklinische bezoeken onder kinderen jonger dan 5 jaar, en 177.000 ziekenhuisopnamen en 14.000 sterfgevallen onder volwassenen ouder dan 65 jaar.⁹

Coronavirussen zijn een grote familie van virussen die kunnen leiden tot ziekte bij dieren en mensen. Bij mensen veroorzaken verscheidene coronavirussen luchtweginfecties, die gaan van een gewone verkoudheid tot ernstigere aandoeningen zoals Middle East Respiratory Syndrome (MERS) en Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Het recent ontdekte coronavirus SARS-CoV-2 veroorzaakt de besmettelijke luchtwegaandoening COVID-19. Dit nieuwe virus en de aandoening waren onbekend vóór de uitbraak in Wuhan (China) in december 2019.⁹

Mensen met COVID-19 hebben een breed scala aan symptomen gemeld, variërend van milde symptomen tot ernstige ziekte. De symptomen kunnen 2-14 dagen na blootstelling aan het virus optreden. Mensen met COVID-19 kunnen koorts of koude rillingen hebben, hoesten, kortademigheid of ademhalingsmoeilijkheden, vermoeidheid, spier- of lichamelijke pijn, hoofdpijn krijgen, verlies van smaak of geur, keelpijn, congestie of loopneus, misselijkheid of braken, en/of diarree vertonen.¹⁰ Op 11 maart 2020 werd de COVID-19-uitbraak door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gekenmerkt als pandemie.¹¹

Uitgangspunten van de procedure

De Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay omvat de volgende stappen: specimenlysis, zuivering van nucleïnezuur en elutie-overdracht, en multiplex RT-PCR wanneer de analyten gelijktijdig worden geamplificeerd, gedetecteerd en gedifferentieerd. Zuivering en elutie van het nucleïnezuur vinden plaats in een enkele buis op het Panther Fusion System. Het eluaat wordt naar de reactiebuis met assayreagens van het Panther Fusion System overgebracht. Vervolgens wordt multiplex RT-PCR uitgevoerd voor het geëluëerde nucleïnezuur op het Panther Fusion System.

Zuivering en elutie van nucleïnezuur: Voorafgaand aan het verwerken en testen op het Panther Fusion-systeem worden specimens die in universeel transportmedium (UTM) en in viraal transportmedium (VTM) verzameld zijn overgebracht naar een Specimen Lysis Tube met specimentransportmedia (STM). Specimens kunnen daarnaast ook worden verzameld met de RespDirect Collection Kit met verhoogde specimentransportmedia (eSTM). Het STM en eSTM lysiseren de cellen, geven target-nucleïnezuur vrij en bieden bescherming tegen degradatie tijdens de bewaarperiode.

Aan elk testspecimen wordt de Internal Control-S (IC-S, interne controle) toegevoegd en controles via de werkende Panther Fusion Capture Reagent-S (wFCR-S, zuiveringsreagens). Het IC-S in het reagens controleert de verwerking, amplificatie en detectie van het specimen.

Gezuiverde oligonucleotiden hybridiseren naar nucleïnezuur in het testspecimen. Vervolgens wordt gehybridiseerd nucleïnezuur in een magnetisch veld van het specimen gescheiden.

Tijdens wasstappen worden vreemde componenten uit de reageerbuis verwijderd. De elutiestap elueert gezuiverd nucleïnezuur. Tijdens de stap voor zuivering en elutie van nucleïnezuur, wordt totaal nucleïnezuur uit specimens geïsoleerd.

Elutie-overdracht en RT-PCR: Tijdens de overdracht van elutie, wordt geëluëerd nucleïnezuur overgebracht naar een Panther Fusion-reactiebuis die al een olie- en gereconstitueerd hoofdmengsel bevat.

Targetamplificatie gebeurt via RT-PCR. Een reverse transcriptase genereert een DNA-kopie van de targetsequentie. Specifieke voorwaartse en omgekeerde primers en probes amplificeren vervolgens targets en detecteren en discrimineren tegelijkertijd diverse targetsoorten via multiplex RT-PCR.

Het Panther Fusion System vergelijkt het fluorescentiesignaal met een vooraf vastgestelde cutoff om een kwalitatief resultaat voor de aanwezigheid of afwezigheid van de analyt te produceren.

De analyten en het kanaal dat wordt gebruikt voor de detectie ervan op het Panther Fusion System worden in de onderstaande tabel samengevat.

Analyt	Targetgen	Kanaal op het instrument
Influenzavirus A	Matrix	FAM
Respiratoir Syncytieel Virus A/B	Matrix	HEX
SARS-CoV-2	ORF1ab	ROX
Influenzavirus B	Matrix	RED647
Interne controle	Niet van toepassing	RED677

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen




- A. Voor *in-vitro*diagnostiek. Lees deze bijsluiter en de *Gebruikershandleiding voor het Panther/Panther Fusion System* zorgvuldig in zijn geheel door.
- B. Voor professioneel gebruik.
- C. De Panther Fusion Enhancer Reagent-S (FER-S, versterkend reagens) is corrosief, schadelijk bij inslikken en veroorzaakt ernstige brandwonden aan de huid en oogletsel.
- D. Alleen personeel dat voldoende is opgeleid in het gebruik van deze assay en in het omgaan met potentieel besmettelijk materiaal, mag deze procedures uitvoeren. Als er materiaal is gemorst, desinfecteer dan onmiddellijk volgens de toepasselijke procedures binnen de instelling.
- E. Hanteer alle specimens alsof ze besmettelijk zijn, met behulp van veilige laboratoriumprocedures. Raadpleeg de Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with 2019-nCoV. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html>.
- F. Specimens kunnen besmettelijk zijn. Gebruik universele voorzorgsmaatregelen bij het uitvoeren van deze assay. De directeur van het laboratorium moet de juiste hanterings- en verwijderingsmethoden vaststellen. Deze diagnostische procedure mag alleen worden uitgevoerd door personeel dat voldoende is opgeleid in het omgaan met besmettelijke materiaal.⁷

Opmerking: Als vermoed wordt dat er sprake is van een infectie met een nieuw influenzavirus A op basis van de huidige klinische en epidemiologische screeningscriteria die door de volksgezondheidsinstanties worden aanbevolen, verzamelt u specimens met passende voorzorgsmaatregelen voor infectiebeheersing voor nieuwe virulente influenzavirussen en stuurt u deze aan de overheids- of lokale instantie voor volksgezondheid voor testdoeleinden. Voer in deze gevallen geen viruskweek uit tenzij er een BSL 3+-faciliteit beschikbaar is voor het ontvangen en op kweek zetten van specimens.

- G. Indien het vermoeden van infectie met SARS-CoV-2 bestaat op basis van actuele klinische screeningcriteria aanbevolen door de volksgezondheidsinstanties, moeten de specimens worden afgenomen met de passende voorzorgsmaatregelen voor infectiebeheersing.
- H. Draag geschikte persoonlijke beschermingsmiddelen wanneer u specimens afneemt en hanteert van personen waarvan wordt vermoed dat ze besmet zijn met SARS-CoV-2, zoals beschreven in de CDC Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2).
- I. Gebruik alleen de meegeleverde of aangegeven wegwerpartikelen voor in het laboratorium.
- J. Draag poederloze wegwerphandschoenen, oogbescherming en laboratoriumjassen tijdens het verwerken van specimens en reagentia. Was de handen grondig na het werken met specimens en reagentia. Gooi al het materiaal dat in contact is gekomen met specimens en reagentia weg conform de toepasselijke nationale, internationale en regionale voorschriften.
- K. De expiratiedatums vermeld op de RespDirect Collection Kit en de Panther Fusion Specimen Lysis Tube hebben betrekking op de overdracht van het specimen in de buis en niet op het testen van het specimen. Specimens die voorafgaand aan deze vervaldatum worden afgenomen/overgebracht, zijn geldig voor tests op voorwaarde dat deze worden getransporteerd en opgeslagen conform de juiste bijsluiters, zelfs als deze vervaldatum verstreken zijn.
- L. Zorg dat specimens worden verzonden onder de juiste bewaarcondities om de integriteit van het specimen te waarborgen. De stabiliteit van specimens in andere transportcondities dan aanbevolen, is niet geëvalueerd.
- M. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin specimens worden verwerkt. Specimens kunnen een extreem hoog gehalte aan virussen of andere organismen bevatten. Zorg ervoor dat specimencontainers niet met elkaar in contact komen en voer gebruikt materiaal niet af boven open containers. Vervang uw handschoenen als deze met een specimen in contact komen en/of in contact zijn geweest.
- N. Gebruik de reagentia en controles niet na de vervaldatum.
- O. Sla de assaycomponenten op volgens de aanbevolen bewaarcondities. Zie *Eisen voor het bewaren en verwerken van reagentia* (pagina 7) en *Testprocedure voor het Panther Fusion System* (pagina 12) voor meer informatie.
- P. Assayreagentia of vloeistoffen mogen niet worden gecombineerd. Flessen voor reagentia of vloeistoffen mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther Fusion System controleert het niveau van de reagentia.
- Q. Voorkom microbiële en ribonuclease besmetting van reagentia.

- R. De vereiste kwaliteitscontroles moeten worden uitgevoerd conform lokale, provinciale en/of nationale voorschriften of accreditatie-eisen en standaardprocedures voor kwaliteitscontrole van elk laboratorium.
- S. Gebruik de assaycartridge niet als de verzegeling van de opbergzak is verbroken of als de folie van de assaycartridge niet intact is. Indien een van beide optreedt, neem dan contact op met Hologic.
- T. Gebruik geen vloeistofverpakkingen als de verzegeling van het folie lekt. Indien dit optreedt, neem dan contact op met Hologic.
- U. Hanteer de assaycartridges voorzichtig. Laat de assaycartridges niet vallen en keer deze niet om. Vermijd langdurige blootstelling aan omgevingslicht.
- V. Gebruik geen materiaal dat mogelijk guanidiumthiocyanaat bevat of andere guanidine bevattende materialen op het instrument. Er kunnen zich zeer reactieve en/of toxische verbindingen vormen indien gecombineerd met natriumhypochloriet.
- W. Sommige reagentia in de kit zijn gelabeld met gevareninformatie.

Opmerking: *Gevarencommunicatie volgt de classificaties in veiligheidsinformatiebladen (SDS) van de EU. Informatie over gevarencommunicatie specifiek voor uw regio vindt u in het regiospecifieke VIB in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op www.hologic.com. Raadpleeg voor meer informatie over de symbolen de symboollegenda op www.hologic.com/package-inserts.*

Europese gevareninformatie	
	<p>Panther Fusion Oil <i>Polydimethylsiloxaan 100%</i></p> <p>WAARSCHUWING H315 - Veroorzaakt huidirritatie H319 - Veroorzaakt ernstige oogirritatie</p>
	<p>Panther Fusion Enhancer Reagent-S <i>Lithiumhydroxide, monohydraat 5-10%</i></p> <p>GEVAAR H302 - Schadelijk bij inslikken H314 - Veroorzaakt ernstige brandwonden en oogletsel P260 - Stof/rook/gas/nevel/damp/spuitnevel niet inademen P280 - Draag beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming P303 + P361 + P353 - INDIEN OP DE HUID (of het haar): Trek onmiddellijk alle besmette kleding uit. Huid met water afspoelen/afdouchen P305 + P351 + P338 - BIJ CONTACT MET DE OGEN: Spoel voorzichtig af met water gedurende een aantal minuten. Verwijder contactlenzen indien mogelijk. Blijf spoelen P310 - Raadpleeg onmiddellijk een ANTIGIFCENTRUM of een arts P280 - Draag oog-/gezichtsbescherming</p>
	

Eisen voor het bewaren en verwerken van reagentia

- A. In onderstaande tabel staan de eisen ten aanzien van het bewaren en verwerken voor deze assay.

Reagens	Ongeopend bewaren	In systeem/ Open stabiliteit ¹	Geopend bewaren
Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Assay Cartridge (assaycartridge)	2 °C tot 8 °C	60 dagen	2 °C tot 8 °C ²
Panther Fusion Capture Reagent-S (FCR-S, zuiveringsreagens)	15 °C tot 30 °C	30 dagen	15 °C tot 30 °C
Panther Fusion Enhancer Reagent-S (FER-S, versterkend reagens)	15 °C tot 30 °C	30 dagen	15 °C tot 30 °C
Panther Fusion Internal Control-S (IC-S, interne controle)	2 °C tot 8 °C	(In wFCR-S)	Niet van toepassing
Panther Fusion Elution Buffer (elutiebuffer)	15 °C tot 30 °C	60 dagen	15 °C tot 30 °C
Panther Fusion Oil (olie)	15 °C tot 30 °C	60 dagen	15 °C tot 30 °C
Panther Fusion Reconstitution Buffer I (restitutiebuffer)	15 °C tot 30 °C	60 dagen	15 °C tot 30 °C
Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Positive Control (positieve controle)	2 °C tot 8 °C	Wegwerpflacon	Niet van toepassing, eenmalig gebruik
Panther Fusion Negative Control (negatieve controle)	2 °C tot 8 °C	Wegwerpflacon	Niet van toepassing, eenmalig gebruik

Wanneer reagentia uit het Panther Fusion System worden gehaald, moeten deze onmiddellijk opnieuw op de juiste bewaartemperatuur worden gebracht.

¹ Stabiliteit in het systeem begint op het moment dat de reagens in het Panther Fusion System wordt geplaatst voor de Panther Fusion SARS-CoV-2/ Flu A/B/RSV Assay Cartridge, FCR-S, FER-S en IC-S. Stabiliteit in het systeem begint voor de Panther Fusion Reconstitution Buffer I, Panther Fusion Elution Buffer en Panther Fusion Oil wanneer de reagensverpakking voor de eerste keer wordt gebruikt.

² Wanneer de assaycartridge uit het Panther Fusion System wordt verwijderd, sla deze dan op in een luchtdichte houder met droogmiddel bij de aanbevolen bewaartemperatuur.

- B. Werkende Panther Fusion Capture Reagent-S en Panther Fusion Enhancer Reagent-S zijn gedurende 60 dagen stabiel wanneer deze goed worden afgesloten en worden bewaard bij 15 °C tot 30 °C. Niet koelen.
- C. Voer ongebruikte reagentia waarvan de stabiliteit in het systeem is overschreden af.
- D. Controles zijn stabiel tot de datum die op de flacons staat aangegeven.
- E. Vermijd kruisbesmetting tijdens de verwerking en het bewaren van reagentia.
- F. **Reagentia mogen niet worden ingevroren.**

Afnemen en bewaren van specimens

Specimens - Klinisch materiaal afgenomen bij een patiënt geplaatst in een geschikt transportsysteem. Voor de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay omvat dit NP-uitstrijkjes in viraal transportmedium (VTM), universeel transportmedium (UTM) of verzameld in eSTM met de RespDirect Collection Kit.

Monsters - Een algemenere term om elk materiaal voor testen op het Panther Fusion System te beschrijven waaronder specimens, specimens die worden geplaatst in een Panther Fusion Specimen Lysis Tube en controles.

Opmerking: *Behandel alle specimens alsof ze potentieel besmettelijke stoffen bevatten. Pas universele voorzorgsmaatregelen toe.*

Opmerking: *Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de specimens worden verwerkt. Voer gebruikt materiaal bijvoorbeeld niet over open buizen af.*

Afname van specimens

Verzamel de specimens van NP-uitstrijkjes volgens de standaard techniek met behulp van een polyester-, rayon- of nylonwattenstaafje. Plaats het specimen van het uitstrijkje onmiddellijk in 3 ml VTM of UTM. De Hologic RespDirect Collection Kit kan gebruikt worden voor het afnemen van NP-uitstrijkjes.

Verwerken van specimens

Verwerken van specimens met de Panther Fusion Specimen Lysis Tube

- A. Voorafgaand aan het testen op het Panther Fusion-systeem, brengt u 500 µl van het specimen verzameld in UTM of VTM over naar een Panther Fusion Specimen Lysis Tube.

***Opmerking:** *Laat bij het testen van ingevroren specimens, de specimens voorafgaand aan de verwerking op kamertemperatuur komen.*

Specimenverwerking met de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit)

- A. Na het verzamelen van het specimen in de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit), kan het specimen in het Panther Fusion-systeem worden geplaatst.

Opmerking: *Als er stolsels te zien zijn, kunnen specimens gedurende 5-10 minuten gevortext worden bij 1.800 rpm op een vortex voor meerdere buisjes (of stand 5 op Cat. Nr. 102160G).*

Individuele buisjes kunnen ook handmatig gevortext worden gedurende 15 seconden op de max. snelheid van een standaard tafemodel vortex.

Als de buisjes eerder zijn doorboord, moet u ze opnieuw afdoppen met een nieuwe doorboorbare dop voordat u gaat vortexen.

Als opnieuw testen ook resulteert in CLT, neem dan een nieuw specimen af.

Opmerking: *Laat ingevroren specimens op kamertemperatuur komen voordat u ze in het Panther Fusion-systeem verwerkt.*

Opmerking: *Als het lab een Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit) ontvangt zonder uitstrijkje of met twee uitstrijkjes, dan moet dit specimen worden geweigerd.*

Bewaren van specimens

A. Bewaren van specimens met de Panther Fusion Specimen Lysis Tube

1. Na afname kunnen specimens tot maximaal 96 uur worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C voordat deze worden overgedragen naar de Panther Fusion Specimen Lysis Tube. De resterende hoeveelheid specimens kan worden bewaard bij ≤-70 °C.
2. Specimens (in de Panther Fusion Specimen Lysis Tube) kunnen onder de volgende omstandigheden worden bewaard:
 - 15 °C tot 30 °C. maximaal 6 dagen of
 - 2°C tot 8°C, -20°C, en -70°C gedurende maximaal 3 maanden
3. Eerder geteste monsters moeten worden afgedekt met nieuwe, schone plasticfolie of foliebarrière.
4. Als geteste monsters moeten worden ingevroren of getransporteerd, moet de doorprikbare dop worden verwijderd en moet een nieuwe niet-doorprikbare dop op de specimenbuisen worden geplaatst. Als monsters moeten worden getransporteerd om op een andere locatie te worden getest, moeten de aanbevolen temperaturen worden gehandhaafd. Voordat de dop van buisjes met eerder geteste en opnieuw afgesloten specimens wordt verwijderd, moet het specimentransportbuisje gedurende 5 minuten bij 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de bodem van het buisje te brengen. Vermijd opspatten en kruisbesmetting.

B. Specimens bewaren met de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit)

1. Specimens kunnen worden bewaard onder de volgende omstandigheden:
 - 2°C tot 30°C tot maximaal 6 dagen of
 - 2°C tot 8°C, -20°C, en -70°C gedurende maximaal 3 maanden
2. Eerder geteste specimens moeten worden afgedekt met een nieuwe, schone plastic folie of foliebarrière.
3. Als geteste specimens moeten worden ingevroren of vervoerd, moet de doorprikbare dop worden verwijderd en moet een nieuwe niet-doorprikbare dop op de specimenbuisjes worden geplaatst. Als specimens moeten worden vervoerd voor tests op een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen worden gehandhaafd. Voordat de dop van buisjes met eerder geteste en opnieuw afgesloten specimens wordt verwijderd, kunnen specimenbuisjes 5 minuten worden gecentrifugeerd bij 420 RCF om alle vloeistof naar de bodem van het buisje te brengen. Vermijd opspatten en kruisbesmetting.

Transport van specimens

Handhaaf de voorwaarden voor het bewaren van specimens zoals beschreven in het hoofdstuk *Afnemen en bewaren van specimens* op pagina 8.

Opmerking: Specimens moeten worden getransporteerd volgens de toepasselijke nationale, internationale en regionale regelgeving voor transport.

Panther Fusion System

Het Panther Fusion System is een geïntegreerd systeem voor het testen van nucleïnezuur dat alle nodige stappen voor het uitvoeren van verschillende Panther Fusion Assays volledig automatiseert, van de verwerking van monsters tot en met amplificatie, detectie en gegevensreductie.

Reagentia en materialen geleverd voor Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay

Assayverpakking

Componenten ¹	Artikelnr.	Bewaren
Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Assay Cartridges (assaycartridges), 96 Tests Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV assaycartridge, 12 tests, 8 per doos	PRD-07400	2 °C tot 8 °C
Panther Fusion Internal Control-S (interne controle), 960 Tests Panther Fusion Internal Control-S-buis, 4 per doos	PRD-04332	2 °C tot 8 °C
Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Controls (controles) Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Positive Controls-buis (positieve controle), 5 per doos Panther Fusion Negative Control-buis (negatieve controle), 5 per doos	PRD-07401	2 °C tot 8 °C
Panther Fusion Extraction Reagent-S (extractiereagens), 960 Tests Panther Fusion Capture Reagent-S-fles, 240 tests, 4 per doos Panther Fusion Enhancer Reagent-S-fles, 240 tests, 4 per doos	PRD-04331	15 °C tot 30 °C
Panther Fusion Elution Buffer (elutiebuffer), 2400 Tests Panther Fusion Elution Buffer-pakket, 1200 tests, 2 per doos	PRD-04334	15 °C tot 30 °C
Panther Fusion Reconstitution Buffer I (reconstitutiebuffer), 1920 Tests Panther Fusion Reconstitutiebuffer I-pakket, 960 tests, 2 per doos	PRD-04333	15 °C tot 30 °C
Panther Fusion Oil (olie), 1920 Tests Panther Fusion Oil-pakket, 960 tests, 2 per doos	PRD-04335	15 °C tot 30 °C

¹ Componenten kunnen ook in de volgende bundels worden besteld:

Panther Fusion Universal Fluids Kit (universeel pakket met vloeistoffen), PRD-04430, bevat 1 Panther Fusion Oil en 1 Panther Fusion Elution Buffer.

Panther Fusion Assay Fluids I-S (assayvloeistoffen), PRD-04431, bevat 2 Panther Fusion Extraction Reagents-S, 2 Panther Fusion Internal Control-S en 1 Panther Fusion Reconstitution Buffer I.

Apart verpakte artikelen

Artikelen	Artikelnr.
Panther Fusion Specimen Lysis Tubes, 100 per zak	PRD-04339
Hologic RespDirect Collection Kit, 50 per doos	PRD-07403

Benodigde en apart geleverde materialen

Opmerking: Voor materialen die bij Hologic verkrijgbaar zijn, is het catalogusnummer vermeld, tenzij deze op andere wijze zijn gespecificeerd.

Materiaal	Cat. nr.
Panther™ System	303095
Panther Fusion System	PRD-04172
Panther Fusion Module	PRD-04173
Panther-systeem met continue vloeistof en afval (Panther Plus)	PRD-06067
Aptima™ Assay Fluids Kit (set assayvloeistoffen: Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid en Aptima Oil Reagent)	303014 (1000 tests)
Multi-tube units (MTU's, uit meerdere buisjes bestaande eenheden)	104772-02
Panther Waste Bag Kit (afvalzakpakket)	902731
Panther Waste Bin Cover (afvalbakdeksel)	504405
Of runkit voor het Panther System voor realtime assays bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels en assayvloeistoffen	PRD-03455 (5000 tests)
Of runkit voor het Panther System (bij uitvoeren van TMA-assays op hetzelfde moment als het uitvoeren van realtime TMA-assays) bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, automatische detectie* en assayvloeistoffen	303096 (5000 tests)
Panther Fusion Tube Trays (buisenrekken), 1008 tests, 18 trays per doos	PRD-04000
Tips, 1000 µL, gefilterd, vloeistofgevoelig, geleidend en wegwerpbaar.	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio.	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima-doorprikbare doppen (optioneel)	105668
Vervangende niet-doorprikbare doppen (optioneel)	103036A
Vervangende doppen voor extractiereagensflessen	CL0040
P1000-pipet en tips met hydrofobe afsluitingen	-
Bleekmiddel, 5% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing Opmerking: Raadpleeg de <i>Gebruikershandleiding voor het Panther/Panther Fusion System</i> voor instructies over het bereiden van een verdunde natriumhypochlorietoplossing.	-
Poederloze wegwerphandschoenen	-

* Alleen nodig voor Panther Aptima TMA Assays.

Optionele materialen

Materiaal	Cat. nr.
Vortex voor meerdere buisjes	102160G
Tafelmodel vortex	-

Testprocedure voor het Panther Fusion System

Opmerking: Raadpleeg de Gebruikershandleiding van het Panther/Panther Fusion System voor aanvullende informatie over procedures.

A. Voorbereiding van het werkgebied

1. Veeg werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel werkoppervlakken daarna af met gedeïoniseerd (DI) water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het werkoppervlak met schone, absorberende laboratoriumtafelkleden met een plastic achterkant.
2. Reinig een apart deel van het werkoppervlak waar monsters worden geprepareerd volgens de procedure zoals beschreven in stap A.1.

B. Prepareren van het reagens

1. Haal de flessen IC-S, FCR-S en FER-S uit de opslag.
2. Open de flessen IC-S, FCR-S en FER-S en gooi de doppen weg. Open de TCR-deur in het bovenste compartiment van het Panther Fusion System.
3. Plaats de flessen IC-S, FCR-S en FER-S in de juiste positie op de TCR-carrousel.
4. Sluit de TCR-deur.

Opmerking: Het Panther Fusion System voegt de IC-S toe aan de FCR-S. Nadat de IC-S wordt toegevoegd aan de FCR-S, wordt hiernaar verwezen als wFCR-S (werkende FCR-S). Indien de FCR-S en FER-S uit het systeem worden verwijderd, gebruik dan nieuwe doppen en sla onmiddellijk op volgens de juiste bewaarcondities.

C. Verwerken van specimens

Opmerking: Prepareer specimens volgens de instructies voor Verwerking van specimens in het hoofdstuk Afnemen en bewaren van specimens voordat u de specimens op het Panther Fusion System plaatst.

Inspecteer monsterbuizen voordat u deze in het rek plaatst. Als een monsterbuis luchtbelletjes bevat of een lager volume dan normaal gesproken waargenomen wordt, tik dan voorzichtig op de onderkant van de buis om de inhoud naar de bodem te laten bezinken.

Opmerking: Om een verwerkingsfout te vermijden, dient u ervoor te zorgen dat de juiste hoeveelheid specimens aan de Panther Fusion Specimen Lysis Tube wordt toegevoegd. Wanneer 500 µL aan specimens van NP-uitstrijkje wordt toegevoegd aan de Panther Fusion Specimen Lysis Tube, is er voldoende volume om 3 nucleïnezuurextracties uit te voeren.

Opmerking: Voor de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit) is er voldoende volume om 4 nucleïnezuurextracties uit te voeren.

D. Voorbereiden van het systeem

Voor instructies over het instellen van het Panther Fusion System inclusief het plaatsen van monsters, reagentia, assaycartridges en universele vloeistoffen, zie de Gebruikershandleiding van het Panther/Panther Fusion System.

Procedurele opmerkingen

A. Controles

1. De Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Positive Control (positieve controle) en Panther Fusion Negative Control (negatieve controle) kunnen in elke rekpositie worden geplaatst, in elke Sample Bay-baan op het Panther Fusion System.
2. Wanneer de controlebuizen zijn gepipetteerd en voor de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay worden verwerkt, zijn deze tot 30 dagen actief (de frequentie van de controles wordt door een beheerder geconfigureerd) tenzij de resultaten van de controle ongeldig zijn of wanneer er een nieuwe assaycartridgepartij wordt geladen.
3. Elke controlebuis kan slechts één keer worden getest.
4. Specimens van patiënten kunnen worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
 - a. Geldige resultaten voor de controles worden in het systeem geregistreerd.
 - b. Op het systeem worden op dit moment een paar controles verwerkt.

Kwaliteitscontrole

Een run of specimenresultaat kan door het Panther Fusion System ongeldig verklaard worden als zich tijdens de uitvoering van de test problemen voordoen. Specimens met een ongeldig resultaat, moeten opnieuw worden getest.

Negatieve en positieve controles

Voor geldige resultaten moet een set assaycontroles worden getest. Een replicate (herhaling) van de negatieve assaycontrole en positieve assaycontrole moet worden getest elke keer dat een nieuwe partij assaycartridges in het Panther Fusion System wordt geladen of wanneer de vervaldatum van de huidige set van geldige controles voor een actieve cartridgepartij is verstreken.

Het Panther Fusion System is geconfigureerd om assaycontroles uit te voeren op een door de beheerder gespecificeerde interval met een maximum van 30 dagen. De software op het Panther Fusion System waarschuwt de gebruiker wanneer er assaycontroles nodig zijn en start geen nieuwe tests voordat de assaycontroles geladen zijn en de verwerking ervan is begonnen.

Bij verwerking worden criteria voor het accepteren van assaycontroles automatisch geverifieerd door de software op het Panther Fusion System. Voor het genereren van geldige resultaten, moeten de assaycontroles een aantal geldigheidscontroles doorstaan die door het Panther Fusion System worden uitgevoerd.

Als de assaycontroles alle geldigheidscontroles doorstaan, worden deze geldig beschouwd voor het door de beheerder opgegeven tijdsinterval. Wanneer het tijdsinterval is verstreken, worden de assaycontroles door het Panther Fusion System als verlopen verklaard en vraagt het systeem om het testen van een nieuwe set assaycontroles voorafgaand aan het starten van nieuwe monsters.

Als een van de assaycontroles niet voor de geldigheidscontroles slaagt, verklaart het Panther Fusion-systeem automatisch de aangetaste specimens ongeldig en vereist het systeem het testen van een nieuwe set assaycontroles voorafgaand aan het starten met nieuwe specimens.

Interne controle

Aan elk specimen wordt tijdens het extractieproces een interne controle toegevoegd. Tijdens de verwerking worden de acceptatiecriteria voor interne controle automatisch door de software van het Panther Fusion-systeem gecontroleerd. Detectie van de interne controle is niet vereist voor specimens die positief zijn voor SARS-CoV-2, Flu A, Flu B en/of RSV. De interne controle moet in alle specimens worden gedetecteerd die negatief zijn voor Flu A, Flu B en RSV; specimens die niet aan deze criteria voldoen, zullen als ongeldig gerapporteerd worden. Elk specimen met een ongeldig resultaat moet opnieuw worden getest.

Het Panther Fusion System is ontworpen om processen nauwkeurig te verifiëren wanneer procedures worden uitgevoerd volgens de instructies in de bijsluiters en de *Gebruikershandleiding van het Panther/Panther Fusion System*.

Interpretatie van resultaten

Het Panther Fusion System bepaalt automatisch de testresultaten voor monsters en controles. De resultaten voor detectie van SARS-CoV-2, Flu A, Flu B en RSV worden apart gerapporteerd. Een testresultaat kan negatief, positief of ongeldig zijn.

Tabel 1 toont de mogelijke resultaten gerapporteerd in een geldige run en de interpretatie van resultaten.

Tabel 1: Interpretatie van resultaten

Resultaat SARS-CoV-2	Resultaat Flu A	Resultaat Flu B	Resultaat RSV	Resultaat IC	Interpretatie
Neg	Neg	Neg	Neg	Geldig	SARS-CoV-2, Flu A, Flu B en RSV niet gedetecteerd.
Neg	POS	Neg	Neg	Geldig	Flu A gedetecteerd. SARS-CoV-2, Flu B en RSV niet gedetecteerd.
Neg	Neg	POS	Neg	Geldig	Flu B gedetecteerd. SARS-CoV-2, Flu A en RSV niet gedetecteerd.
Neg	Neg	Neg	POS	Geldig	RSV gedetecteerd. SARS-CoV-2, Flu A, and Flu B niet gedetecteerd.
POS	Neg	Neg	Neg	Geldig	SARS-CoV-2 gedetecteerd. Flu A, Flu B, en RSV niet gedetecteerd.
Neg	POS	POS	Neg	Geldig	Flu A en Flu B gedetecteerd. SARS-CoV-2 en RSV niet gedetecteerd.
Neg	Neg	POS	POS	Geldig	Flu B en RSV gedetecteerd. SARS-CoV-2 en Flu A niet gedetecteerd.
Neg	POS	Neg	POS	Geldig	Flu A en RSV gedetecteerd. SARS-CoV-2 en Flu B niet gedetecteerd.
POS	POS	Neg	Neg	Geldig	SARS-CoV-2 en Flu A gedetecteerd. Flu B en RSV niet gedetecteerd.
POS	Neg	POS	Neg	Geldig	SARS-CoV-2 en Flu B gedetecteerd. Flu A en RSV niet gedetecteerd.
POS	Neg	Neg	POS	Geldig	SARS-CoV-2 en RSV gedetecteerd. Flu A en Flu B niet gedetecteerd.
Neg	POS	POS	POS	Geldig	Flu A, Flu B, en RSV gedetecteerd. SARS-CoV-2 niet gedetecteerd Drievoudige infecties zijn zeldzaam. Voer een nieuwe test uit om het resultaat te bevestigen.
POS	Neg	POS	POS	Geldig	SARS-CoV-2, Flu B en RSV gedetecteerd. Flu A niet gedetecteerd. Drievoudige infecties zijn zeldzaam. Voer een nieuwe test uit om het resultaat te bevestigen.
POS	POS	Neg	POS	Geldig	SARS-CoV-2, Flu A, en RSV gedetecteerd Flu B niet gedetecteerd. Drievoudige infecties zijn zeldzaam. Voer een nieuwe test uit om het resultaat te bevestigen.
POS	POS	POS	Neg	Geldig	SARS-CoV-2, Flu A, en Flu B gedetecteerd. RSV niet gedetecteerd. Drievoudige infecties zijn zeldzaam. Voer een nieuwe test uit om het resultaat te bevestigen.
POS	POS	POS	POS	Geldig	SARS-CoV-2, Flu A, Flu B, en RSV gedetecteerd. Viervoudige infecties zijn zeldzaam. Voer een nieuwe test uit om het resultaat te bevestigen.
Ongeldig	Ongeldig	Ongeldig	Ongeldig	Ongeldig	Ongeldig. Er is een fout opgetreden bij het genereren van het resultaat; test het monster nogmaals.

Opmerking: POS-resultaat gaat gepaard met cyclusgrenswaarden (Ct-waarden).

Opmerking: Detectie van interne controle is niet vereist voor monsters die positief zijn SARS-CoV-2, voor Flu A, Flu B, en/of RSV.

Beperkingen

- A. Dit product kan alleen gebruikt worden met het Panther Fusion System.
- B. Deze assay mag alleen gebruikt worden door personeel dat in de procedure getraind is. Het niet naleven van deze instructies kan tot foutieve resultaten leiden.
- C. Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van een adequate afname, transport, opslag en verwerking van specimens.
- D. Vervuiling kan worden voorkomen door naleving van goede laboratoriumpraktijken en de procedures die in deze bijsluiters staan aangegeven.
- E. Negatieve resultaten sluiten infecties met SARS-Cov-2, Flu A, Flu B of RSV niet uit en mogen niet worden gebruikt als basis voor beslissingen op het gebied van behandelingen of andere beheersmaatregelen.
- F. Deze test differentieert geen influenza-A-subtypes (bijv. H1N1, H3N2) of RSV-subgroepen (bijv. A of B); voor differentiatie van specifieke subtypen of stammen van Flu A of specifieke RSV-subgroepen is aanvullend onderzoek nodig, in overleg met de plaatselijke afdelingen voor volksgezondheid.
- G. Een positief resultaat geeft de detectie van nucleïnezuur van het betreffende virus aan. Er kan nucleïnezuur aanwezig blijven zelfs nadat het virus niet langer levensvatbaar is.

SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV Assay Performance

Analytische gevoeligheid

De analytische gevoeligheid (detectielimiet of LoD) van de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay werd bepaald door het testen van verdunningen van verwerkte, negatieve, klinische nasofaryngeale (NP) uitstrijkjes VTM/UTM-matrix verrijkt met ofwel de WHO Internationale standaard voor SARS-CoV-2, NIBSC (20/146) of virale culturen van SARS-CoV-2 (1 stam), Influenza A (2 stammen), Influenza B (2 stammen), RSV A en RSV B (elk 1 stam). Er werd een minimum van 24 herhalingen getest met elk van de drie reagenspartijen. De LoD voor elke target werd vastgesteld met een Probit-analyse voor iedere partij. Dit werd bevestigd met 24 extra herhalingen die gebruik maakten van één partij. De analytische sensitiviteit wordt gedefinieerd als de laagste concentratie waarbij $\geq 95\%$ van alle herhalingen positief getest werd zoals samengevat in Tabel 2.

LoD-tests werden ook uitgevoerd met de RespDirect Collection Kit. Negatieve klinische eSTM-matrix werd verrijkt met de WHO internationale standaard voor SARS-CoV-2 en 1 stam van elk Flu A, Flu B, RSV A en RSV B. Dertig herhalingen werden getest met één reagenspartij. De laagste concentratie waarbij $\geq 95\%$ detectie is geobserveerd was 98,6 IE/ml voor de WHO internationale standaard voor SARS-CoV-2, 0,11 TCID₅₀/ml voor Influenza A/Kansas/14/17 (H3N2), 0,03 TCID₅₀/ml voor Influenza B/Washington/02/19 (Victoria-lijn), 0,03 TCID₅₀/ml voor RSV A en 0,05 TCID₅₀/ml voor RSV B.

Opmerking: De vermelde LoD's hebben betrekking op de concentraties in de buisjes die in het instrument geplaatst zijn. Voor specimens die zijn verzameld in VTM/UTM is dit de concentratie in het verwerkte specimen in een SLT. Voor specimens die zijn verzameld met de RespDirect Collection Kit is dit de concentratie in de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit).

Tabel 2: Analytische sensitiviteit

Virale stam/standaard	LoD-concentratie in het verwerkte specimen*	Eenheden
WHO Internationale standaard SARS-CoV-2, NIBSC (20/146)	47,20	IU/mL
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	0,03	TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Brisbane/02/18 (H1N1)	0,06	TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Kansas/14/17 (H3N2)	0,10	TCID ₅₀ /ml
Influenza B/Washington/02/19 (afkomstig van Victoria)	0,03	TCID ₅₀ /ml
Influenza B/Phuket/3073/13 (afkomstig van Yamagata)	0,003	TCID ₅₀ /ml
RSV A	0,03	TCID ₅₀ /ml
RSV B	0,03	TCID ₅₀ /ml

*Verwerkt specimen: 0,50 ml, VTM/UTM primair klinisch specimen + 0,71 ml, STM in een SLT.

Reactiviteit natte testen

De reactiviteit van de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay werd bepaald door virusstammen te testen in de verwerkte negatieve klinische NP-swab VTM/UTM-matrix. Elke stam werd in drievoud getest bij ~3x LoD met één reagenspartij. Voor stammen die niet gedetecteerd worden bij 3x LoD zijn extra testen met een hogere concentratie uitgevoerd totdat er 100% positiviteit geobserveerd werd. Tabel 3 toont de laagste concentratie van iedere stam waarin 100% positiviteit is aangetoond.

Tabel 3: Samenvatting analytische reactiviteit voor stammen van SARS-CoV-2, Flu A en Flu B en RSV

Beschrijving	Subtype	Concentratie	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
VS-WA1/2020*	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS-CA1/2020	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS-AZ1/2020	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS-WI1/2020	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS/OR-OHSU-PHL00037/2021 B.1.1.7	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
Oeganda/MUWRP-20200195568/ 2020 A.23.1	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS/PHC658/2021 B.1.617.2	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS/MD-HP05285/2021 B.1.617.2	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS/CA/VRLC009/2021 B.1.427	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS/CA/VRLC012/2021 P.2	SARS-CoV-2	0,30 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS/MD-HP03056/2021 B.1.525	SARS-CoV-2	0,30 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS/CA-Stanford-16_S02/ 2021 B.1.617.1	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
Peru/un-CDC-2-4069945/2021 C.37	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /mL	+	-	-	-
VS/MD-HP20874/2021 B.1.1.529	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
VS/GA-EHC-2811C/2021 B.1.1.529	SARS-CoV-2	0,09 TCID ₅₀ /ml	+	-	-	-
A/Brisbane/02/18*	Flu A (H1N1)	0,18 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Michigan/45/2015	Flu A (H1N1)	0,18 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Christ Church/16/2010	Flu A (H1N1)	180 ¹ TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Kentucky/2/06	Flu A (H1N1)	0,60 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Solomon Islands/03/06	Flu A (H1N1)	0,60 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Guangdong-maonan/1536/2019	Flu A (H1N1)	180 ¹ TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Taiwan/42/2006	Flu A (H1N1)	0,60 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Henan/8/05	Flu A (H1N1)	0,60 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Hawaii/15/01	Flu A (H1N1)	18 ³ TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/California/07/2009	Flu A (H1N1)	0,18 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-

Tabel 3: Samenvatting analytische reactiviteit voor stammen van SARS-CoV-2, Flu A en Flu B en RSV (Vervolg)

Beschrijving	Subtype	Concentratie	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
A/Hawaii/66/2019	Flu A (H1N1)	180 CEID ₅₀ /mL	-	+	-	-
A/Indiana/02/2020	Flu A (H1N1)	60 CEID ₅₀ /mL	-	+	-	-
A/Michigan/45/2015 pdm09-achtig virus	Flu A (H1N1)	0,60 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Kansas/14/17*	Flu A (H3N2)	0,33 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Arizona/45/2018	Flu A (H3N2)	3,3 FFU/mL	-	+	-	-
A/New York/21/2020	Flu A (H3N2)	3,3 FFU/mL	-	+	-	-
A/Hong Kong/45/2019	Flu A (H3N2)	3,3 FFU/mL	-	+	-	-
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	Flu A (H3N2)	110 CEID ₅₀ /mL	-	+	-	-
A/Hong Kong/2671/2019	Flu A (H3N2)	11 ² TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Hiroshima/52/05	Flu A (H3N2)	1,1 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Costa Rica/07/99	Flu A (H3N2)	11 ³ TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Port Chalmers/1/73	Flu A (H3N2)	1,1 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Brazil/113/99	Flu A (H3N2)	1,1 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Perth/16/2009	Flu A (H3N2)	0,33 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Texas/50/2012	Flu A (H3N2)	0,33 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Hong Kong/4801/2014	Flu A (H3N2)	1,1 TCID ₅₀ /ml	-	+	-	-
A/Indiana/08/2011	Flu A (H3N2)	1,1 TCID ₅₀ /mL	-	+	-	-
A/Hong Kong/486/97	Flu A (H5N1)	0,01 ng/mL	-	+	-	-
B/Washington/02/2019*	Flu B (Victoria)	0,09 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Colorado/06/2017	Flu B (Victoria)	0,09 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Florida/78/2015	Flu B (Victoria)	0,30 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Alabama/2/17	Flu B (Victoria)	0,09 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Ohio/1/2005	Flu B (Victoria)	0,30 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Michigan/09/2011	Flu B (Victoria)	3 ³ TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Hawaii/01/2018 (NA D197N)	Flu B (Victoria)	0,90 ¹ TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Brisbane/33/08	Flu B (Victoria)	0,09 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Phuket/3073/2013*	Flu B (Yamagata)	0,006 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Wisconsin/1/2010	Flu B (Yamagata)	2 ¹ TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Utah/9/14	Flu B (Yamagata)	0,006 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/St. Petersburg/04/06	Flu B (Yamagata)	0,06 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-

Tabel 3: Samenvatting analytische reactiviteit voor stammen van SARS-CoV-2, Flu A en Flu B en RSV (Vervolg)

Beschrijving	Subtype	Concentratie	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
B/Texas/81/2016	Flu B (Yamagata)	2 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Indiana/17/2017	Flu B (Yamagata)	0,60 ¹ TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Oklahoma/10/2018	Flu B (Yamagata)	2 ¹ TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Massachusetts/02/2012	Flu B (Yamagata)	0,2 ² TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
B/Lee/40	Flu B	0,09 TCID ₅₀ /ml	-	-	+	-
RSV-A/2006 Isolate*	RSVA	0,06 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	+
RSV A/4/2015 isolate #1	RSVA	0,06 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	+
RSV A/A2	RSVA	0,06 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	+
RSV A/12/2014 isolate #2	RSVA	0,06 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	+
RSV-B/CH93(18)-18*	RSVB	0,30 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	+
RSV B/3/2015 isolate #1	RSVB	0,09 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	+
RSV B/9320	RSVB	0,09 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	+

*Stam gebruikt om LoD vast te stellen.

¹In-silico-analyse toonde 100% homologie met de amplificatieregio. Afbraak van de virusvoorraad of een fout in de TCID₅₀/ml-kwantificering kan de concentratie bij 100% detectie hebben beïnvloed.

²In-silico-analyse identificeerde een enkele mismatch in de forward en reverse primers voor A/Hong Kong/2671/2019 en een enkele mismatch in de reverse primer van B/Massachusetts/02/2012. Vanwege de locatie van de mismatches wordt niet verwacht dat de amplificatie en detectie beïnvloed zullen worden. Afbraak van de virusvoorraad of een fout in de TCID₅₀/ml-kwantificering kan de concentratie bij 100% detectie hebben beïnvloed.

³Sequenties van stammen in gerichte amplificatieregio's zijn niet beschikbaar in NCBI of GISAID om de gevoeligheid verder te evalueren.

Reactiviteit in-silico-analyse

De inclusiviteit van de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay werd geëvalueerd met behulp van in-silico-analyse van de forward primers, reverse primers en probes met betrekking tot SARS-CoV-2, Flu A, Flu B en RSV targetsystemen met betrekking tot sequenties die beschikbaar zijn in NCBI- en GISAID-gendatabanken. Iedere sequentie waarvoor sequentiedata ontbrak of onduidelijk was, werd verwijderd uit de analyse voor dat targetgebied.

Op basis van de in-silico-analyse van GISAID- en NCBI-sequenties die beschikbaar zijn tot 25 juni 2022 voor SaRS-CoV-2 (10% willekeurige selectie van >9,3 miljoen sequenties), wordt verwacht dat de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay alle 934.493 geëvalueerde SaRS-CoV-2-sequenties kan detecteren.

De geëvalueerde sequenties omvatten zorgwekkende lijnen en varianten (VOC) of varianten die worden onderzocht (VUI) die belangrijke epidemiologische, immunologische of pathogene eigenschappen kunnen hebben vanuit het oogpunt van de volksgezondheid, zoals Delta- en Omicron-varianten. Voorspeld wordt dat alle lijnen en varianten die van belang zijn voor de volksgezondheid en die geïdentificeerd zijn op 25 juni 2022, gedetecteerd zullen worden. Nieuwe sequenties en varianten zullen gecontroleerd blijven worden op hun invloed op detectie door de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay.

Op basis van de in-silico-analyse van sequenties die beschikbaar zijn van 1 januari tot 15 februari 2022 in GISAID- en NCBI-databases, wordt verwacht dat de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay $\geq 99,998\%$ van de 88.128 geëvalueerde Flu A-sequenties, $\geq 99,94\%$ van de 31.801 geëvalueerde Flu B-sequenties, $\geq 98,12\%$ van de 1.599 geëvalueerde RSV A-sequenties en $\geq 98,23\%$ van de 1.240 geëvalueerde RSV B-sequenties kan detecteren.

Analytische specificiteit en microbiële interferentie

Analytische specificiteit (kruisreactiviteit) en microbiële interferentie met de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay werden geëvalueerd in aanwezigheid van nauw verwante en niet-gerichte organismen. Panelen bestaande uit 41 organismen (Tabel 4) werden getest in verwerkte, negatieve, klinische NP-swab VTM/UTM-matrix in de afwezigheid of aanwezigheid van 3x LoD SARS-CoV-2, Flu A, Flu B en RSV. Bacteriën werden getest bij 10^6 CFU/ml en virussen werden getest bij 10^5 TCID₅₀/ml, behalve waar aangegeven. Er werd geen kruisreactiviteit of microbiële interferentie waargenomen voor een van de 41 organismen die bij de volgende concentraties in de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay werden getest.

In-silico kruisreactiviteitsanalyse van 143 respiratoire organismen (545 GenBank toegangsnummers) voorspelde geen kruisreactiviteit of microbiële interferentie met uitzondering van *S. marcescens*, die een mogelijkheid van lage amplificatie zonder detectie had. Nette testen in verwerkte negatieve klinische NP-swab VTM/UTM-matrix van elk target bij 3X LoD in aanwezigheid van dit organisme bij 10^6 CFU/ml toonde aan dat er geen interferentie werd waargenomen.

Tabel 4: Kruisreactiviteit en microbiële interferentie Micro-organismen

Micro-organisme	Concentratie ¹	Micro-organisme	Concentratie ¹
Adenovirus 1	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Bordetella pertussis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Adenovirus 7a	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Candida albicans</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
CMV-stam AD 169	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1 x 10 ⁶ IFU/mL
Humaan coronavirus 229E	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Humaan coronavirus NL63	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Humaan coronavirus OC43	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Epstein-Barr virus (EBV)	1x10 ⁶ exemplaren/mL	<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Enterovirus (bijv. EV68)	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Legionella pneumophila</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Humaan coronavirus HKU1 ²	1x10 ⁶ copies/mL	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 x 10 ⁵ CFU/mL
Humaan metapneumovirus (hMPV)	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1x10 ⁹ rRNA kopieën/mL
HPIV-1	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x10 ⁹ rRNA kopieën/mL
HPIV-2	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria spp</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
HPIV-3	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
HPIV-4	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Neisseria mucosa</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Measles	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
MERS-Coronavirus	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Bofvirus	1x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Rhinovirus 1A	1x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
SARS coronavirus 1 ²	1x10 ⁶ copies/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Varicella-zostervirus	1x10 ³ TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
		<i>Streptococcus salivarius</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL

¹ CFU = kolonievormende eenheden; IFU = Inclusion Forming Units; TCID₅₀ = gemiddelde weefselkweek infectieuze dosis

² Gekweekt virus en volledig genoom gezuiverd nucleïnezuur voor humaan HKU1 en SARS-coronavirus zijn niet direct beschikbaar. HKU1 en SARS-coronavirus *in vitro* transcript (IVT) dat overeenkomt met de ORF1a-genregio's waarop de test is gericht, werden gebruikt om kruisreactiviteit en microbiële interferentie te evalueren.

Competitieve interferentie

Concurrentie-interferentie in de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay werd in drievoud geëvalueerd met behulp van paren van gerichte virussen in lage/hoge concentraties in verwerkte negatieve, klinische NP-swab VTM/UTM-matrix. De lage concentratie werd getest bij 3x LoD, terwijl het virus met hoge concentratie werd getest bij 1000x LoD. De resultaten van het onderzoek staan in Tabel 5. De aanwezigheid van twee virussen in verschillende concentraties had geen effect op de analytische gevoeligheid van het ene doelwit in aanwezigheid van hoge concentraties van het andere doelwit.

Tabel 5: Competitieve interferentie

Lage target		Hoge target		SARS-CoV-2 (gedetecteerd)	Flu A (gedetecteerd)	Flu B (gedetecteerd)	RSV (gedetecteerd)
Virus	3x LoD (TCID ₅₀ /ml)	Virus	1000x LoD (TCID ₅₀ /ml)				
SARS-CoV-2	0,09	Flu A	110	+	+	-	-
SARS-CoV-2	0,09	Flu B	30	+	-	+	-
SARS-CoV-2	0,09	RSV	30	+	-	-	+
Flu A	0,33	SARS-CoV-2	30	+	+	-	-
Flu A	0,33	Flu B	30	-	+	+	-
Flu A	0,33	RSV	30	-	+	-	+
Flu B	0,09	SARS-CoV-2	30	+	-	+	-
Flu B	0,09	Flu A	110	-	+	+	-
Flu B	0,09	RSV	30	-	-	+	+
RSV	0,09	SARS-CoV-2	30	+	-	-	+
RSV	0,09	Flu A	110	-	+	-	+
RSV	0,09	Flu B	30	-	-	+	+

Interferentie

Storende endogene en exogene stoffen (mucine, volbloed, andere potentiële medicijnen en vrij verkrijgbare producten) die in een specimen aanwezig kunnen zijn, werden geëvalueerd in de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay. Klinisch relevante concentraties van mogelijk storende stoffen werden toegevoegd aan de verwerkte klinisch negatieve NP-swab VTM/UTM-matrix en getest in de aan- en afwezigheid van gekweekt SARS-CoV-2-, Flu A-, Flu B- en RSV-virus bij de respectieve 3X LoD-concentraties daarvan. De testen zijn in drievoud uitgevoerd. De stoffen en concentraties staan vermeld in Tabel 6.

Bij de geteste concentraties werd voor geen van de stoffen een effect op de prestaties van de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay waargenomen.

Tabel 6: Potentieel storende stoffen

Type substantie	Naam van de substantie	Actieve bestanddelen	Concentratie ¹
Endogeen	Mucine	Gezuiverd mucine-eiwit	60 µg/mL
	Bloed (humaan)	N.v.t.	2% v/v
Neussprays of -druppels	Neo-Synephrine®	Fenylefrine	15% v/v
	Anefrin	Oxymetazoline	15% v/v
	Zoutoplossing	Natriumchloride	15% v/v
	Ventolin HFA ²	Albuterol	45 ng/mL
	QVAR® Beconase AQ ²	Beclomethason	15 ng/mL
Nasale corticosteroïden	Dexacort ²	Dexamethason	12 µg/mL
	Nasacort	Triamcinolon	5% v/v
	Flonase	Fluticason	5% v/v
	Rhinocort	Budesonide	5% v/v
	Nasonex ²	Mometason	0,5 ng/mL
	AEROSPAN® ²	Flunisolide	10 µg/mL
	Neusgel	Zicam® (Allergieverlichting)	Luffa operculata, galphimia, glauca, histaminum hydrochloricum, zwavel;
Zuigtabletten voor de keel	Cepacol Extra kracht	Benzocaine, Menthol	0,7 mg/ml
Antiviraal medicijn	Relenza® ²	Zanamivir	3,3 mg/ml
	TamiFlu ²	Oseltamivir	400 µg/mL
	Virazole ²	Ribavirine	10,5 µg/mL
Antibiotica, neuszalf	Bactroban cream ²	Mupirocine	1,6 µg/mL
Antibiotica, systemisch	Tobramycine	Tobramycine	33,1 µg/mL

¹ v/v: volume per volume² Actieve ingrediënten getest

Nauwkeurigheid van de assay

Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay binnen-labprecisie werd geëvalueerd met een 5-ledenpaneel bestaande uit virus in negatieve, klinische NP-swab VTM/UTM-matrix. Het 5-ledige paneel bestond uit één negatief en vier dubbel positieve paneelleden. De panelen werden gedurende twaalf dagen getest door twee laboranten in twee runs per dag, met behulp van drie reagenspartijen op drie Panther Fusion-systemen.

De panelleden staan beschreven in Tabel 7, samen met een samenvatting van de overeenkomst met de verwachte resultaten en het Ct-gemiddelde en de variabiliteitsanalyse tussen reagenspartijen, laboranten, instrumenten, tussen en binnen runs, en algemeen (totaal).

Tabel 7: Signaalvariabiliteit van de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay door panellid

Panel	Beschrijving	Analyt	Overeengekomen/N*	Overeenstemming (%)	Gemiddelde Ct	Tussen partijen		Tussen instrumenten		Tussen gebruikers		Tussen dagen		Tussen runs		Binnen Run		Totaal	
						SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1	Neg	Intern controle	95/96	99	33,7	0,19	0,57	0,08	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21	0,62	0,29	0,86	0,42	1,23
2	SARS-CoV-2/ Flu A Lage Pos	Flu A	96/96	100	35,1	0,33	0,93	0,06	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,85	0,56	1,59	0,72	2,04
		SARS-CoV-2	96/96	100	35,9	0,00	0,00	0,13	0,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	1,67	0,61	1,71
3	Flu B/RSV Lage Pos	Flu B	96/96	100	36,0	0,14	0,40	0,09	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,36	0,99	0,39	1,09
		RSV	96/96	100	36,1	0,12	0,33	0,28	0,77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,37	1,04	0,53	1,46	0,71	1,97
4	SARS-CoV-2/ Flu A Mod Pos	Flu A	96/96	100	33,9	0,23	0,66	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	0,56	0,00	0,00	0,47	1,37	0,55	1,63
		SARS-CoV-2	96/96	100	34,7	0,21	0,62	0,16	0,45	0,06	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	1,30	0,52	1,51
5	Flu B/ RSV Mod Pos	Flu B	96/96	100	34,7	0,15	0,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,18	0,28	0,80	0,32	0,93
		RSV	96/96	100	34,5	0,10	0,30	0,18	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40	1,15	0,44	1,29

*Overeenstemming met het verwachte resultaat van de panelpositiviteit.

Laag Pos = Laag positief 2X LoD.

Mod Pos = Matig positief 5X LoD.

Opmerking: Variabiliteit van sommige factoren kan numeriek negatief zijn, wat soms het geval is als de variabiliteit als gevolg van die factoren zeer klein is. Wanneer dit gebeurt, SD=0 en CV=0%.

Overdrachtsbesmetting

De besmettingsgraad van de assay door overdracht werd aangetoond met behulp van de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit), waarbij gebruik werd gemaakt van een dambordontwerp met panelen van samengevoegde klinische matrix. In totaal werden 300 negatieve specimens afgewisseld met 301 positieve specimens (verrijkt met Flu A tot 1×10^4 TCID₅₀/ml of 90.909X LoD) getest in 5 runs op twee Panther Fusion-instrumenten. De Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay had met betrekking tot overdracht een besmettingsgraad van 0%.

Gelijkwaardigheid van hulpmiddel voor monstername

De gelijkwaardigheid tussen NP-specimens verzameld met VTM/UTM en eSTM is geëvalueerd middels het testen van individuele, negatieve specimens en samengestelde, positieve panelen bereid uit gepaarde negatieve klinische NP-uitstrijkjes afgenomen bij patiënten met symptomen van luchtweginfectie. Geïsoleerde panelen werden bereid door individuele gepaarde Np-specimens van donors te besproeien met SARS-CoV-2, Flu A, Flu B en RSV bij 2X en 5X LoD.

De resultaten van de negatieve en geconstrueerde panelen lieten een vergelijkbare overeenkomst zien tussen de twee hulpmiddelen voor monstername (Tabel 8).

Tabel 8: Resultaten voor de negatieve en geconstrueerde panelen samengesteld uit gepaarde individuele gedoneerde klinische NP-specimens, verzameld met elk hulpmiddel voor monstername dat besmet is met SARS-CoV-2, Flu A, Flu B en RSV

Analyt	Specimenconcentratie	N per hulpmiddel voor monstername	VTM/UTM % Positief	RespDirect % Positief
Geen (negatief specimen)	0	181	0	0
SARS-CoV-2	2X LoD	50	100	98
	5X LoD	50	100	100
Flu A	2X LoD	25	100	100
	5X LoD	25	100	100
Flu B	2X LoD	25	100	100
	5X LoD	25	100	100
RSV	2X LoD	25	100	100
	5X LoD	25	100	100

Klinische prestaties

De klinische prestaties van de Panther Fusion SARS-CoV-2/Flu A/B/RSV-assay werden geëvalueerd in vergelijking met een FDA Emergency Use Authorization (EUA) nucleïnezuuramplificatietest (NAAT)-assay en een door de FDA goedgekeurde Flu/RSV NAAT test met behulp van individueel overgebleven, klinische NP-specimens in VTM/UTM, verzameld van patiënten met tekenen en symptomen van een luchtweginfectie. Voor de evaluatie werd bij elke test een combinatie van negatieve, SARS-CoV-2-positieve, Flu A-positieve, Flu B-positieve en RSV-positieve specimens getest.

De Positieve Percentage Overeenkomst (PPA) en Negatieve Percentage Overeenkomst (NPA) voor SARS-CoV-2 werd berekend met betrekking tot de door de FDA EUA geautoriseerde NAAT-assay als referentieresultaat, zoals weergegeven in Tabel 9. De test toonde voor SARS-CoV-2 positieve en negatieve procentuele overeenkomsten van respectievelijk 98,1% en 98,5%.

Voor Flu A, Flu B en RSV werden de PPA en NPA berekend in verhouding tot de door de FDA goedgekeurde Flu/RSV NAAT-assay als referentieresultaat, zoals weergegeven in Tabel 10 voor Flu A, Tabel 11 voor Flu B en Tabel 12 voor RSV. De test toonde positieve en negatieve procentuele overeenkomsten van respectievelijk 100,0% en 99,6% voor Flu A, 98,1% en 99,6% voor Flu B en 98,1% en 100,0% voor RSV.

Tabel 9: Klinische prestaties voor SARS-CoV-2

SARS-CoV-2		FDA EUA geautoriseerde NAAT-assay		
		Positief	Negatief	Totaal
Panther Fusion SARS/Flu A/B/RSV-assay	Positief	52	4	56
	Negatief	1	256	257
	Totaal	53	260	313
Positieve overeenkomst (95% CI)		98,1%	(90,1% - 99,7%)	
Negatieve overeenkomst (95% CI)		98,5%	(96,1% - 99,4%)	

Tabel 10: Klinische prestaties voor Flu A

Flu A		FDA-vrijgegeven assay		
		Positief	Negatief	Totaal
Panther Fusion SARS/Flu A/B/RSV-assay	Positief	52	1	53
	Negatief	0	260	260
	Totaal	52	261	313
Positieve overeenkomst (95% CI)		100,0%	(93,1% - 100,0%)	
Negatieve overeenkomst (95% CI)		99,6%	(97,9% - 99,9%)	

Tabel 11: Klinische prestaties voor Flu B

Flu B		FDA-vrijgegeven assay		
		Positief	Negatief	Totaal
Panther Fusion SARS/Flu A/B/ RSV-assay	Positief	52	1	53
	Negatief	1	259	260
	Totaal	53	260	313
Positieve overeenkomst (95% CI)		98,1%	(90,1% - 99,7%)	
Negatieve overeenkomst (95% CI)		99,6%	(97,9% - 99,9%)	

Tabel 12: Klinische prestaties voor RSV

RSV		FDA-vrijgegeven assay		
		Positief	Negatief	Totaal
Panther Fusion SARS/Flu A/B/ RSV-assay	Positief	52	0	52
	Negatief	1	260	261
	Totaal	53	260	313
Positieve overeenkomst (95% CI)		98,1%	(90,1% - 99,7%)	
Negatieve overeenkomst (95% CI)		100,0%	(98,5% - 100,0%)	

Literatuurverwijzing

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Geraadpleegd op 17 augustus 2021.
2. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html>. Geraadpleegd op 17 augustus 2021.
3. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
4. Akers IE, Weber R, Sax H, Böni J, Trkola A, Kuster SP. Influence of time to diagnosis of severe influenza on antibiotic use, length of stay, isolation precautions, and mortality: a retrospective study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(4):337-344. doi:10.1111/irv.12454.
5. Couch, R.B. en Kasel, J.A. 1995. Influenza in *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial, and Chlamydial Infections*. 7^e editie. 431-446.
6. Harper, S.A., Fukida, K., Uyeki, T.M., Cox, N.J., en Bridges, C.B. 2005. Prevention and Control of Influenza. *MMWR*. 54(RR08):1-40.
7. Wereldgezondheidsorganisatie. Influenza (Seasonal). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Research & Surveillance. <https://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html>. Geraadpleegd op 30 augustus 2021.
9. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/index.html>. Geraadpleegd op 17 augustus 2021.
10. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Geraadpleegd op 17 augustus 2021.
11. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 19 mrt 2020 ;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID: 32191675; PMCID: PMC7569573.

Contactgegevens



Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 USA



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Voor landspecifieke e-mailadressen en telefoonnummers van de technische ondersteuning en klantenservice, gaat u naar www.hologic.com/support.

Hologic, Aptima en Panther en Panther Fusion zijn handelsmerken en/of gedeponeerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of haar dochterondernemingen in de Verenigde Staten en/of andere landen.

Alle andere handelsmerken in deze bijsluiter zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

Dit product is mogelijk beschermd door een of meer Amerikaanse octrooien vermeld op www.hologic.com/patents.

©2022-2023 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-25328-1501 Rev. 003
2023-08